Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Heidelberg
Direktor: Professor Dr. F. Eichholtz.

# Wirkung von Radium auf den Stoffwechsel von Ratten.

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Doktorwürde**

**der Zahnheilkunde**

der

**hohen medizinischen Fakultät**

der

**Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg**

vorgelegt von

**Kurt Gredel**
Zahnarzt.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Febr. 1935.

Buchdruckerei Michael Krahl, Erlangen-Bruck
1935

Referent: Prof. Dr. F. Eichholtz
Dekan: Prof. Dr. Schneider.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

## Berichtigung.

Seite 9, Zeile 20 v. o. lies Franke statt Falke.
Seite 9, Zeile 4 v. u. lies Franke statt Falke.
Seite 13, Zeile 3 v. u. lies bei Ratten nicht zu erwarten.

Die Einwirkung von Radium und seiner Zerfallsprodukte auf den gesunden und kranken Menschen schien eine exakte Grundlage zu erhalten durch den bekannten Selbstversuch von Wilke[1]), der nach Genuß von emanationshaltigem Trinkwasser eine Steigerung der Harnsäureausfuhr von 0,4 auf 0,5 beobachtete.

Seitdem haben in der klinischen Literatur immer neue Versuche stattgefunden, die diese erhöhte Ausschüttung von Harnsäure bestätigen sollten.

Die wesentlichen klinischen Versuche in dieser Hinsicht stammen von Gudzent und Loewenthal[2]), die bei der Inhalation von Radium-Emanation von 7 Fällen 4 mal einen Anstieg der Harnsäureausscheidung beobachtet haben, 3 mal dagegen einen Abfall. Die Autoren sind geneigt diese Versuche im Sinne einer spezifischen Einwirkung von Radium auf den Harnsäurewechsel zu bewerten, obwohl auch in den positiven Fällen die erwarteten Ausschläge kaum über den Bestimmungsfehler beim Vergleich aufeinanderfolgender Tagesportionen hinausragen.

Diese Versuche gründeten sich auf die irrige Ansicht, das durch Einwirkung des Radiums eine Zerstörung des Harnsäuremoleküls und Bildung niederer Zersetzungsprodukte erfolgen soll (Lazarus, Kerb). Auch werden diese Arbeiten von Gudzent[3]) nicht glaubwürdiger dadurch, daß in späterer Zeit bei subkutaner Injektion von Thorium X eine Anreicherung der Blutharnsäure beobachtet

1) Wilke: Zeitschr. f. physik. u. diätit. Ther. 1909 Bd. 3.

2) Gudzent u. Löwenthal: Z. f. exp. Med. 71 304 1911.

3) Gudzent, F., C. Maase u. H. Zondek: Z. f. klin. Med. 86 35 (1918).

wird, die wahrscheinlich auf den durch Thorium X bedingten Zerfall der Leukozyten zurückzuführen ist.

Die Arbeiten von Gudzent sind in weiteren Versuchen von T. Kikkoji[4]), F. W. Hofstadt[5]), Skorczewski[6]) und Wolf[7]) verfolgt worden. Bei allen Untersuchungen ist ein Teil positiv, ein Teil negativ. In keinem Fall liegen die beobachteten Werte wesentlich hinaus über die Fehler der Methode. In einzelnen Fällen z. B. bei Skorczewski ergibt die Nachrechnung, daß entgegen den Angaben des Autors bei Feststellung der Mittelwerte von Vorperiode und Versuchsperiode nicht eine Erhöhung sondern eine Verminderung der Harnsäureausscheidung stattgefunden hat. In all diesen Fällen kann man weiter die Beobachtung machen, daß die angebliche Erhöhung der Harnsäureausfuhr an völlig verschiedenen Tagen stattfindet. Manchmal ist es der 1. Tag nach der Behandlung, manchmal findet die höchste Erhöhung erst am 3. oder 4. Tage statt. Nach Wolf, welcher Untersuchungen an Menschen mit Gaben von 750 ccm Heidelberger Radium-Heilwasser anstellte, war von 5 Fällen nur einer deutlich positiv. Hier erfolgte eine Zunahme der Harnsäureausscheidung von 29%, die Wolf auf die Wirkung des Radiums beziehen möchte. Indessen muß zunächst der gleichzeitige Einfluß der Mineralsalze berücksichtigt werden.

In den meisten der obigen Versuche am Menschen werden außer der Harnsäure auch Harnmenge und Stickstoff bestimmt. Auch in dieser Hinsicht sind die Ergebnisse völlig unsicher. Es lassen sich keine eindeutigen Hinweise dafür finden, daß in der Tat der Fehler des Versuchs merklich überschritten wird.

Den obigen Autoren gegenüber findet eine weitere Gruppe von Untersuchern überhaupt keinen Einfluß der

---

4) Kikkoji, T.: Radium in Biologie und Heilkunde **1** 46 (1911).

5) Hofstadt, F. W.: Medizin. Blätter **36** 23 (1915) **37** (Nr. 1 und 2.

6) Skorczewski, W.: Z. f. exp. Path. u. Ther. **14** 116.

7) Wolf, A.: Aerztl. Mitteil. aus u. für Baden **16** 255 (1933) u. **17** 273 (1933).

Emanation. Erwähnt seien hier die Arbeiten von Mannes und Wellmann[8]), Staehelin und Maase[9]), sowie von Mandel-Brasch[10]). Sonstige therapeutische Wirkungen peroral zugeführten Radiums sind nur bei Vergiftungen beobachtet worden. Allgemein findet hier ein Abfall der Leukozyten statt. Von Gudzent[11]) sind besonders die gewerblichen Vergiftungen zu erwähnen, beim Bemalen der Zifferblätter von Uhren mit einer radium-haltigen Leuchtfarbe. Im Vordergrund stand hier eine schwere leukopenische Anämie zusammen mit Knochennekrosen, voraussichtlich damit zusammenhängend, daß die radioaktiven Elemente sich im Knochen speichern und einen Reiz auf die blutbildenden Organe ausüben. Das Krankheitsbild beginnt mit einer Leukopenie und endigt, wenn keine interkurrente Erkrankungen dazwischen kommen oft unter dem Bilde einer perniziösen Anämie.

Aehnliche Veränderungen sind bei den Bergleuten von Joachimstal beschrieben worden, indessen sind die schweren Perniciosaformen dort nicht zur Beobachtung gekommen.

Entscheidend für die therapeutische Anwendung radioaktiver Stoffe ist indessen der bekannte Fall von Gettler und Charles Norris[12]). Fünf Jahre lang wurde ein radioaktives Wasser (Radithor 0,002 mg radioaktive Substanz in 60 ccm) getrunken, wobei der Patient die enorme Menge von 2,8 mg Radium und Mesothorium dem Körper zugeführt hat. Nach dem Tode wurde noch 2,65 % dieser Menge gefunden, obwohl Patient monatelang vor seinem Tode keine Zufuhr radioaktiver Substanz erhalten hatte.

---

8) Mannes u. Wellmann: Zeitschr. für physik. und diätet. Ther. Sept. 1909.

9) Staehelin, R. u. C. Maase: Veröff. d. Zentralb. f. Balneologie **2** 1 (1912).

10) Mandel-Brasch, H.: Radium in Biologie und Heilkunde **1** 163 (1911).

11) Gudzent: Zeitschr. f. physik. u. diätet. Ther. Bd. **13** (1909.

12) Gettler, A. O. u. Ch. Norris: Journ. of Americ. Medical Assosiation, Februar 1933.

Auf Heidelberger verdünnte Radiumsole umgerechnet bedeutet dies ein Konsum von 28 Millionen Liter Sole, entgegen den Angaben von Wolf von 20000 Liter.

Bei Menschen erfolgt die Speicherung des Radiums auch im retikuloendothelialen System[13]).

Die Wirkung von Radiumpräparaten ist auch in Kombination von Mineralstoffen untersucht worden, wie sie in gewissen natürlichen Mineralwässern vorkommen. Im allgemeinen handelt es sich dabei um alkalihaltige Wasser. Es ist bekannt, daß gewisse Mineralsalze allein einen Einfluß auf die Harnsäureausscheidung besitzen können. Die Arbeiten von Kaplan[14]) und Staehelin und Maase[15]) sind daher für unser Problem unwesentlich, obwohl bemerkenswerterweise die Harnsäuremengen in diesen Versuchen abfallen, während gleichzeitig der Harnammoniak vermindert ist und die Stickstoffausscheidung praktisch gleich bleibt.

Kaplan beschreibt dagegen nach Radium-Alkali eine Erhöhung des sogenannten Basenstickstoffs. Diese Tatsache ist bisher von anderer Seite nicht bestätigt worden.

Wenn somit die klinische Literatur uns keinen Aufschluß geben kann, ob durch Radium oder seine Zerfallprodukte eine eindeutige Veränderung des Purinstoffwechsels eintritt, so muß bedauernswerterweise auf der anderen Seite festgestellt werden, daß auch der Tierversuch bisher keine überzeugenden Ergebnisse gezeitigt hat.

Sichergestellt ist die Tatsache (Theis Ruth, C. and Halsey Bagg[16]), daß beim Hund bei intravenöser Injektion radioaktiver Präparate ein Zerfall der weißen Blutkörperchen eintreten kann, sodaß nunmehr erhebliche Mengen von Harnsäure gebildet werden. So steigt in einem entscheidenden Versuch von Theis die Harnsäure von 0,097

13) Castle, K., R. Drinker u. C. K. Drinker: Journ. of med. Hyg. 2 371 (1925).

14) Kaplan, A.: Veröff. d. Zentralb. f. Balneologie 1 1 (1911).

15) Staehelin, R. u. C. Maase: Veröff. d. Zentralb. f. Balneologie 2 1 (1912).

16) Theis Ruth, C. and Halsey Bagg: Journ. of Biol. Chem. 41 525 (1920).

auf 1,59, während die Zahl der weißen Blutkörperchen von 11640 auf 4800 abfällt. In Kontrollversuchen ist die Steigerung der Harnsäure und die Wirkung auf die weißen Blutkörperchen nicht überzeugend.

Praktisch ohne Wirkung war die intravenöse und perorale Zufuhr von Radium-Bromid in den eingehenden Versuchen von Berg und Welker[17]). Da es sich hier in erster Linie um eine Bestimmung des Gesamtstickstoffs handelt, wird das Harnsäureproblem kaum berührt. Indessen ist es bemerkenswert, daß der Gesamtstickstoff auch nach der Darstellung der Autoren keine wesentlichen Veränderungen erfährt, ebensowenig wie der eingehend untersuchte Mineralstoffwechsel. Die in diesen Versuchen verwandten Dosen hatten eine Aktivität von 240, 1000, 10000 M.E.

Deutlich positiv waren allein die Tierversuche von Starkenstein[18]), der bei Kaninchen nach Radiumemanation die Allantoinausscheidung gesteigert fand. Es werden in dieser Publikation leider nur 3 Versuche angegeben, in denen die Allantionausscheidung gesteigert war von

0,12 — 0,15
0,12 — 0,14
0,17 — 0,26.

Nach unseren Erfahrungen sind das Werte, die kaum über den Fehlern der Methode herausragen.

Von sonstigen Wirkungen des Radiums im Tierversuch werden beschrieben:

1. Ein starker Anstieg des Kreatinins nach Darreichung von aktivem Niederschlag in Höhe von 19—28% (Theis).

2. Eine Zerstörung der Leukozyten (Theis), die auch nach toxischen Dosen von Thorium X beschrieben sind (Gudzent).

3. Eine Reizung des Knochenmarks, nach den Untersuchungen von Vada Hideo[19]) am Kaninchen.

17) Berg und Welker: J. of Biol. Chem. **1** 376 (1905—1906).
18) Starkenstein, E.: Biochem. Z. 106 139 (1920).
19) Vada Hideo: Strahlenther. **19** 779 (1925).

Hier führt Radium-Bromid in Dosen von 50—200 M.E. zu einer Reizung des Blutbildungsapparates, die mit Anstieg des Hämoglobins, von roten und weißen Blutkörperchen verbunden sein kann. Bei hohen Dosen und längerer Behandlung tritt die zerstörende Wirkung auf Hämoglobin und rote Blutkörperchen in den Vordergrund doch sind bemerkenswerterweise die Zahlen für weiße Blutkörperchen nach Radium-Behandlung im allgemeinen größer als vorher.

4. Eine Wirkung auf den Mineralhaushalt, so, daß eine durch die Fütterung entstehende Demineralisation von Radium-Emanation in Höhe von 10000—15000 M.E. zum Stillstand kommt. Gleichzeitig wird eine Calcium-Anreicherung u. Magnesiumverarmung beobachtet (Stransky)[20].

Unter diesen Umständen schien es notwendig noch einmal die Wirkung des Radiums im Tierversuch zu analysieren. Unmittelbare Veranlassung dazu war die Tatsache, daß vor einigen Jahren in Heidelberg eine stark radiumhaltige Mineralquelle erbohrt worden ist (Salomon 1927). Es entstand die Frage, ob die in der Heidelberger Quelle enthaltenen Radium-Mengen exakt faßbare Veränderungen im Stoffwechsel herbeiführen. Im Hinblick auf die früheren Mißerfolge und die wenig überzeugenden bisherigen Ergebnisse des Tierversuchs schien es notwendig, zu diesem Zweck ein größeres Material zusammenfassen, da offensichtlich die Veränderungen, die man überhaupt erwarten kann, bei peroraler Zufuhr von kleinen Radium-Mengen nur sehr geringfügig sind, und erst ein großes Versuchsmaterial mit Eindeutigkeit die Veränderungen erkennen lassen werden.

## Methode.

Je vier weiße Ratten kamen in einen Käfig, der mit einem weitmaschigen Drahtnetzboden versehen war. Unter dem Drahtnetz befindet sich ein Trichter zum Ab-

20) Stransky, E.: Biochem. Z. 179 19 (1926).

fangen des Urins. Damit dieser nicht verunreinigt wird, ist er lose mit Glaswolle verstopft. Der Urin sammelt sich dann in einem Gefäß. Täglich erfolgte eine peinliche Reinigung dieser Trichter.

16 Tiere auf 4 Stämme verteilt, wurden im Brutschrank bei gleichbleibender Temperatur gehalten. Sie erhielten eine gleichmäßige Diät, bestehend aus purin- und kochsalzfreiem Futter. Nach anfänglichen Mißerfolgen erwies sich als ausreichende Fütterung 40 g Brot, das eigens ohne Salzzugabe hergestellt war und 60 ccm 5% Dextropurlösung. Die Ratten fraßen diese Portionen täglich auf. Die Fütterung wurde täglich zur festgesetzten Zeit vorgenommen und anschließend die Bestimmungen ausgeführt. Die Bestimmungsmethoden waren Folgende:

Das Spezifische Gewicht und Anorganische Salze wurde nach Pregl bestimmt[21]).

Allantoin wurde nach der kolorimetrischen Methode von Larson[22]) bestimmt.

Harnsäure kolorimetrisch ohne Isolierung nach Benedikt und Falke[23]).

Nach dem sich die Tiere an Käfig und Futter gewöhnt hatten, wurde solange zugewartet, bis die anfängliche Erhöhung der Stickstoffausscheidung ihren ursprünglichen Wert wieder erreicht hatte. Dann wurde mit der Radiumfütterung begonnen.

Als Radiumlösung diente uns ein Präparat der Firma Buchler und Co.*), Braunschweig, das in 100 ccm = 14 : $10^{-7}$ g Radiumbromid enthielt.

Bei den Stämmen A, B, C und D wurden während 3 Tagen eine Menge von 30 ccm in der Weise verfüttert, daß sowohl die Flüssigkeitsmenge als auch der tägliche Gehalt an Dextropur derselbe blieb. Auf eine Ratte um-

---

21) Pregl, F.: Die quantitative organ. Mikroanalyse Berlin 1930.

22) Larson, H. W.: Journ. of Biol. Chem. **94** 727 (1931).

23) Benedikt und Falke: Journ. of Biol. Chem. **52** 387 (1922).

* Es ist uns ein besonderes Bedürfnis, der Firma Buchler & Co., Braunschweig an dieser Stelle danken zu können für die Herstellung und Ueberlassung des kostbaren Materials.

gerechnet entspricht die wirksame Dosis von Radium dem Gehalt in 7,1 l Heidelberger Radiumwasser pro Tag. Bei den Stämmen E und F erfolgte eine einmalige Gabe von 10 ccm Radiumlösung pro Stamm, was einer Menge von 25 l Radiumwasser pro Ratte gleich kommt.

Auf die eigentliche Versuchsperiode folgte eine Nachperiode von 5 Bestimmungswerten um die nachträglichen Mengen der Ausscheidungsprodukte festzulegen.

Die festgestellten Werte sind in den vorliegenden Tabellen zusammengestellt und in Kurven graphisch dargestellt.

## Tabelle I.

Durchschnittswerte von A, B, C, und D.

Vorperiode:

| Datum | Urinmenge in ccm | Spez. Gewicht | Anorganische Salze in mg% | Alantoin in mg% | Harnsäure in mg% | Uricolyt. Index |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 7. 1. 35 | 6,0 | 1,0150 | 304,40 | 338 | 8,2 | 100 : 2,4 |
| 8. 1. | 4,9 | 1,0193 | 450,00 | 448 | 9,8 | 100 : 2,2 |
| 9. 1. | 5,8 | 1,0186 | 497,59 | 488 | 9,9 | 100 : 2,0 |
| 10. 1. | 5,6 | 1,0194 | 464,88 | 482 | 11,2 | 100 : 2,1 |
| 11. 1. | 5,7 | 1,0241 | 505,70 | 525 | 11,9 | 100 : 2,1 |
| 12. 1. | 4,0 | 1,0213 | 506,66 | 414 | 9,9 | 100 : 2,4 |
| 13. 1. | 5,0 | 1,0170 | 442,30 | 547 | 8,7 | 100 : 1,6 |
| 14. 1. | 5,4 | 1,0140 | 414,76 | 430 | 5,9 | 100 : 1,3 |
| 15. 1. | 4,4 | 1,0135 | 309,92 | 299 | 7,8 | 100 : 2,6 |
| 16. 1. | 4,8 | — | — | 332 | 5,9 | 100 : 1,7 |
| Mittelwert | 4,76 | 1,0180 | 432,91 | 430,3 | 8,9 | |

Radiumperiode:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 17. 1. | 3,0 | 1,0103 | 319,40 | 395 | 8,0 | 100 : 1,8 |
| 18. 1. | 4,6 | 1,0117 | 276,04 | 332 | 8,4 | 100 : 2,5 |
| 19. 1. | 4,9 | 1,0153 | 450,69 | 356 | 10,8 | 100 : 3.0 |
| Mittelwert | 4,12 | 1,0124 | 348,71 | 361 | 9,1 | |

Nachperiode:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20. 1. | 5,0 | 1,0125 | 372,08 | 302 | 10,5 | 100 : 3,4 |
| 21. 1. | 6,2 | 1,0122 | 366,22 | 352 | 8,7 | 100 : 2,5 |
| 22. 1. | 4,8 | 1,0142 | 439,55 | 376 | 9,7 | 100 : 2,6 |
| 23. 1. | 4,3 | 1,0137 | 339,47 | 438 | 8,9 | 100 : 2,0 |
| 24. 1. | 5,7 | 1,0157 | 416,39 | 282 | 8,9 | 100 : 3,0 |
| Mittelwert | 5,2 | 1,0137 | 386,74 | 350 | 9,3 | |

## Tabelle II.

Durchschnittwerte von Stamm E und F.

Vorperiode.

| Datum | Urinmenge in ccm | Allantoin in mg % | Harnsäure in mg % | Uricolyt. Index. |
|---|---|---|---|---|
| 14. 1. 35 | 6,2 | 351 | 7,3 | 100 : 2,0 |
| 15. 1. | 5,2 | 420 | 8,96 | 100 : 2,0 |
| 16. 1. | 6,5 | 338 | 7,1 | 100 : 2,1 |
| 17. 1. | 7,7 | 364 | 7,2 | 100 : 2,0 |
| 18. 1. | 8,8 | 289 | 7,0 | 100 : 2,3 |
| Mittelwert | 6,88 | 352 | 7,51 | |

Radiumperiode.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 19. 1. | 7,7 | 237 | 7,7 | 100 : 3,0 |
| 20. 1. | 7,8 | 325 | 7,5 | 100 : 2,3 |
| 21. 1. | 7,8 | 254 | 7,2 | 100 : 2,8 |
| Mittelwert | 7,8 | 289 | 7,3 | |

## Ergebnisse.

Die Tabellenwerte von Stamm, A, B, C, und D sind in einer Durchschnittstabelle zusammengefaßt. Daraus geht hervor, daß im Verlauf der 10 Tage der Vorperiode ein Anstieg des spezifischen Gewichtes, der anorganische Salze, des Allantoins und der Harnsäure erfolgt. Nach Abfall dieser Werte, nach Radiumfütterung am 16. 12. ist zunächst eine Mehrausscheidung von Harnsäure festgestellt während die Allantoinausfuhr praktisch nicht verändert ist. Die Harnsäureausfuhr steigt von 5,9 mg % auf 10,8 mg % und bleibt auch nach Aussetzen des Radiums gegen die Norm erhöht. Gleichzeitig steigt das spezifische Gewicht langsam an, um in der Nachperiode wieder abzusinken. — Die anorganischen Salze zeitigten erst am letzten Tag der Fütterung eine merkliche Zunahme, die in der Nachperiode Schwankungen unterliegt. — Die Urinmenge wurde mitbestimmt, obwohl unsere Versuchsanordnungen eine quantitative Bestimmung des ausgeschiedenen Urins nicht möglich macht.

Berechnet man die Mittelwerte der einzelnen Phasen, so fällt das spezifische Gewicht von 1,080 in der Vorperiode auf 1,0124 in der Radium-Periode, um dann wieder auf 1,0137 anzusteigen. Es ist dies in Uebereinstimmung mit den Versuchen von Skorczewski und Berg und Welker zu setzen, die ähnliche Resultate erzielten.

Die anorganischen Salze fallen von 432,91 mg% auf 348,71 mg% ab und steigen auf 386,74 mg% an. Es entspricht das den Versuchen von Stransky bei Kaninchen von Radium-Emanation per os, daß eine Einsparung auf den Mineralhaushalt in Erscheinung tritt. Und zwar wird nach seinen Angaben Calcium und Phosphorsäure erheblich zurückgehalten. Magnesium dagegen vermehrt ausgeschieden.

Berechnet man die Mittelwerte der Allantoinausscheidung für die

Vorperiode von 10 Tagen
Versuchsperiode von 3 Tagen
Nachperiode von 5 Tagen

so errechnen sich folgende Werte:

Vorperiode 430 mg%
Versuchsperiode 360 mg%
Nachperiode 350 mg%.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß in der Radium-Periode kein Wert über 400 mg% hinausgeht, während in der Vorperiode Werte von 500 mg% vorhanden sind. Das steht im Gegensatz zu Versuchen von Starkenstein der aber aus dem allerdings viel geringeren experimentellen Material und bei sehr kurzen Normalperioden einen Einfluß zu beachten glaubte.

Die Harnsäure nimmt im Mittelwert in den einzelnen Perioden in geringem Maße zu und zwar von 8,9 mg% und 9,1 mg% und 9,3 mg%. Auch hier dieselbe Feststellung wie bei Allantoin, daß die Höchstwerte der Vorperiode in der Radiumperiode nicht erreicht werden, daher ist der positive Anstieg der Harnsäurewerte nur mit Vorsicht zu bewerten, da die Werte eine zu geringe Differenz zeigen.

Das Verhältnis der Stickstoffausscheidung von Allantoin und Harnsäure erfährt eine Aenderung zu Gunsten der Harnsäure von 100:2 auf 100:3,4. Ein Einfluß des Radiums auf die Verlagerung der N-Ausscheidung zwischen Allantoin und Harnsäure scheint hier möglich.

Die Werte der beiden Stämme E. und F. sind ebenfalls in einer Durchschnittstabelle festgestellt. Bei einmaliger Fütterung von Radium-Wasser ergibt sich als unmittelbarer Erfolg ein Absinken von Allantoin und Harnsäure. Im übrigen bestehen hier dieselben Verhältnisse wie bei den Versuchen zuvor.

## Zusammenfassung.

1. Nach Fütterung von Radium-Bromid-haltigem Wasser an einem Stamm von 24 Ratten ist die Allantoinausscheidung in geringem Maße herabgesetzt.

2. Die Harnsäureausfuhr ist in geringem Maße erhöht.

3. Das spezifische Gewicht sinkt in der Radium-Periode ab.

4. Die anorganischen Salze erfahren eine verminderte Ausfuhr.

5. Es tritt eine geringe Verschiebung im Verhältnis von Allantoin zu Harnsäurestickstoff ein.

6. Nach diesen Versuchen mit hohen Radiumdosen ist eine Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch den sehr viel geringeren Radiumgehalt der Heidelberger Sole nicht zu erwarten. Der gleichzeitige Einfluß, der in dieser Heilquelle vorhandenen Mineralsalze ist nicht untersucht worden.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Professor Dr. F. Eichholtz für die freundliche Ueberlassung der Arbeit, sowie für seine gütige Unterstützung bei deren Abfassung meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich auch Herrn Dr. Szendrö für die freundliche Unterstützung bei den Versuchen herzlichst danken.

## Lebenslauf.

Am 21. April 1911 wurde ich als Sohn des Schuhmachers Johann Valentin Gredel zu Brühl geboren. Nach 5 Jahren Volksschule zu Brühl besuchte ich die Tulla Oberrealschule zu Mannheim, wo ich 1931 die Reifeprüfung ablegte.

Von S.S. 1931 bis W.S. 1935 war ich an der Universität Heidelberg bei der med. Fakultät immatrikuliert. Am 2. November 1934 bestand ich dort die zahnärztliche Hauptprüfung.